

REC'D 15 NOV 2000

PCT/JP00/06399

WIPO

PCT

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

10-070485
20,000.00
JP00/6399

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 9月20日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第265732号

出願人

Applicant(s):

東海教育産業株式会社
天藤製薬株式会社

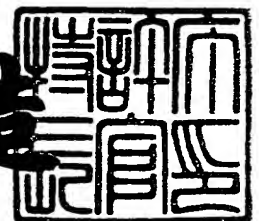
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年10月27日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3087554

【書類名】 特許願

【整理番号】 99284

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/765

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県秦野市鶴巻南 5-8-2-208

【氏名】 渡邊 幹夫

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県秦野市渋沢 1107-11

【氏名】 高野 二郎

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県厚木市愛甲 891-4 グリーンウィンズ II
202

【氏名】 石原 良美

【発明者】

【住所又は居所】 京都府福知山市篠尾新町 3-100 エル・アルカサル
703号

【氏名】 村上 正裕

【特許出願人】

【識別番号】 596031963

【氏名又は名称】 東海教育産業株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 592066572

【氏名又は名称】 天藤製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100074505

【弁理士】

【氏名又は名称】 池浦 敏明

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 009036

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 環状乳酸オリゴマーの製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 環状乳酸オリゴマーの製造方法において、

(i) 乳酸を 350～400 mmHg の圧力条件で 120～140℃ の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドを留出させずに副生水のみを留出除去する第 1 加熱工程、

(ii) 該第 1 加熱工程終了後、反応生成物を 150～160℃ の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度 0.5～1 mmHg/分 で 15～20 mmHg まで降下させるとともに、その降圧に際し、ラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が 15～20 mmHg に降下後、同圧力条件及び反応温度 150～160℃ においてさらに反応を継続して鎖状乳酸オリゴマーを主成分とする脱水縮合物を生成させる第 2 加熱工程、

(iii) 該第 2 加熱工程後、0.1～3 mmHg の圧力条件で 150～160℃ で加熱して該鎖状乳酸オリゴマーを環化させ、環状オリゴマーを生成させる第 3 加熱工程、

からなることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、乳酸を原料とする環状乳酸オリゴマーの製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

乳酸を減圧下で脱水減縮反応させることにより乳酸オリゴマーを製造する方法は知られている。この方法では、得られる乳酸オリゴマーには、鎖状オリゴマーと環状オリゴマーが包含される。

一方、環状オリゴマーを得るために、乳酸を脱水縮合反応させる際に、先ず、常圧下 145℃ で 3 時間加熱した後 150 mmHg に減圧して 3 時間加熱し、次

いで 3 mmHg の圧力で 185℃ で 1.5 時間加熱する方法が知られている（特開平 9 - 2 2 7 3 8 3 号公報）。

しかしながら、この方法の場合、環状オリゴマーの生成収率が未だ低く、その収率の向上の点で改良の余地を残していた。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、環状乳酸オリゴマーを高められた収率で製造する方法を提供することをその課題とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、前記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明によれば、環状乳酸オリゴマーの製造方法において、

(i) 乳酸を 350～400 mmHg の圧力条件で 120～140℃ の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドを留出させずに副生水のみを留出除去する第 1 加熱工程、

(ii) 該第 1 加熱工程終了後、反応生成物を 150～160℃ の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度 0.5～1 mmHg/分で 15～20 mmHg まで降下させるとともに、その降圧に際し、ラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が 15～20 mmHg に降下後、同圧力条件及び反応温度 150～160℃ においてさらに反応を継続して鎖状乳酸オリゴマーを主成分とする脱水縮合物を生成させる第 2 加熱工程、

(iii) 該第 2 加熱工程後、0.1～3 mmHg の圧力条件で 150～160℃ で加熱して該鎖状乳酸オリゴマーを環化させ、環状オリゴマーを生成させる第 3 加熱工程、

からなることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法が提供される。

【0005】

【発明の実施の形態】

本発明で用いる原料乳酸には、D-乳酸、L-乳酸及び DL-乳酸が包含され

る。

本発明により環状乳酸オリゴマーを製造するには、先ず、第 1 加熱工程において、減圧下において乳酸を加熱し、脱水縮合反応させる。この場合の反応時間は 3 ～ 1 2 時間、好ましくは 5 ～ 6 時間である。この第 1 加熱下での反応は、その反応を円滑に進行させるために、乳酸の脱水縮合により生成する副生水を留去させるが、この場合、乳酸 2 分子の脱水縮合物であるラクチドが留去しないように実施する。このためには、反応圧力を減圧、好ましくは 3 0 0 ～ 5 0 0 mmHg、より好ましくは 3 5 0 ～ 4 0 0 mmHg に保持し、この圧力条件下において、1 0 0 ～ 1 4 0℃、好ましくは 1 3 0 ～ 1 4 0℃の範囲に加熱するのがよい。

この第 1 加熱工程での反応により、主に、乳酸の 3 ～ 2 3 分子の脱水縮合物を主成分とする反応生成物が生成する。

本発明では、前記第 1 加熱工程の終了後、第 2 加熱工程において、高められた平均重合度のオリゴマーが得られるように、前記第 1 加熱工程における反応温度よりも高められた温度、好ましくは 1 4 5 ～ 1 8 0℃、より好ましくは 1 5 0 ～ 1 6 0℃の温度に加熱するとともに、反応圧力を 1 0 ～ 5 0 mmHg、好ましくは 1 5 ～ 2 0 mmHg の圧力に降下させてさらに脱水縮合反応を継続する。

この反応も、前記第 1 加熱工程の反応の場合と同様に、反応を円滑に進行させるために副生水を留去させるが、ラクチドが留去しない条件で実施する。本発明者らの研究では、反応圧力を前記範囲の圧力にまで降下させる速度（降圧速度）は、ラクチドの留出を回避し、且つ反応効率を高めるには、0. 2 5 ～ 5 mmHg / 分、好ましくは 0. 5 ～ 1 mmHg / 分の範囲に保持することが必要であることが見出された。前記範囲により低い降圧速度では、その所定圧まで降圧させるのに必要な時間が長くなるため好ましくなく、一方、前記範囲より高い降圧速度では、ラクチドが副生水とともに留去するようになるので好ましくない。

反応圧力が所定圧力にまで降下後、この反応圧力において、さらに反応を継続する。この場合の反応時間は、3 ～ 1 2 時間、好ましくは 5 ～ 6 時間である。

前記第 2 加熱工程での反応により、平均重合度が 3 ～ 3 0、好ましくは 3 ～ 2 3 の乳酸オリゴマーが得られるが、この場合のオリゴマー中の環状オリゴマーの割合は、通常、7 0 ～ 8 0 w t % 程度である。

本発明では、前記第2加熱工程終了後、第3加熱工程において、反応圧力を0.25～5 mmHg、好ましくは0.5～1 mmHgに保持し、145～180℃、好ましくは150～160℃の温度でさらに反応を継続する。反応時間は3～12時間、好ましくは5～6時間である。この場合に生じる副生水も留去させる。この場合、ラクチドの留去も回避させることが好ましいが、反応生成物にはラクチドは殆んど含まれないので、その降圧速度を格別遅くする必要はない。

前記第3加熱工程での反応により、平均重合度3～30、好ましくは3～23で、かつ環状オリゴマーの割合が90重量%以上、好ましくは99重量%以上乳酸オリゴマーが生成される。

【0006】

【実施例】

次に本発明を実施例によりさらに詳細に説明する。

【0007】

実施例1

(s) - (+) - 乳酸10.0 gを内容積100 mlのナス型フラスコに入れ、これをロータリーエバポレータにセットする。フラスコ内の圧力を350～400 mmHgに調節し、140℃まで加熱し、同圧力及び同温度で6時間反応を続ける（第1加熱工程）。この反応により生成した副生水はこれを留去した。また、前記反応条件下では、ラクチドは殆んど系外へ留去しなかった。

次に、反応温度を150～160℃に上昇させ、反応圧力を6時間かけて400 mmHgから徐々に下げ、15～20 mmHgまで降下させた（降圧速度：1 mmHg/分）。この降圧速度の条件では、副生水は留去されたが、ラクチドは殆んど留去されなかった。その後、圧力を15～20 mmHgに保ち、6時間反応を継続した（第2加熱工程）。

次に、圧力を30分かけて1～3 mmHgにまで下げ、160℃の反応温度で5時間反応を続けた（第3加熱工程）。

前記反応終了後、反応生成物を分析した結果、平均重合度が3～21の環状オリゴマー6.80 g（収率85%）が得られた。

【0008】

比較例 1

実施例 1 において、第 2 加熱工程における降圧速度を 5 mmHg / 分にした以外は同様にして実験を行ったところ、その降圧操作に際して、ラクチドが副生水とともに留去し、その結果、環状オリゴマーの収率は 60 % に低下した。

【 0 0 0 9 】

【発明の効果】

本発明によれば、乳酸から、触媒を用いることなく、高収率で平均重合度 3 ～ 30、好ましくは 3 ～ 21 の環状オリゴマーを高収率で製造することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 環状乳酸オリゴマーを高められた収率で製造する方法を提供する。

【解決手段】 環状乳酸オリゴマーの製造方法において、

(i) 乳酸を 3 5 0 ~ 4 0 0 m m H g の圧力条件で 1 2 0 ~ 1 4 0 ℃ の範囲の温度に加熱し、脱水縮合反応させるとともに、ラクチドを留出させずに副生水のみを留出除去する第 1 加熱工程、

(ii) 該第 1 加熱工程終了後、反応生成物を 1 5 0 ~ 1 6 0 ℃ の温度に加熱し、該反応圧力を降圧速度 0 . 5 ~ 1 m m H g / 分 で 1 5 ~ 2 0 m m H g まで降下させるとともに、その降圧に際し、ラクチドの留出を回避させながら副生水のみを留出除去し、該反応圧力が 1 5 ~ 2 0 m m H g に降下後、同圧力条件及び反応温度 1 5 0 ~ 1 6 0 ℃ においてさらに反応を継続して鎖状乳酸オリゴマーを主成分とする脱水縮合物を生成させる第 2 加熱工程、

(iii) 該第 2 加熱工程後、0 . 1 ~ 3 m H g の圧力条件で 1 5 0 ~ 1 6 0 ℃ で加熱して該鎖状乳酸オリゴマーを環化させ、環状オリゴマーを生成させる第 3 加熱工程、

からなることを特徴とする環状乳酸オリゴマーの製造方法。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	平成11年 特許願 第265732号
受付番号	59900912021
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成11年 9月22日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成11年 9月20日
-------	-------------

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [596031963]

1. 変更年月日	1996年 3月 7日
[変更理由]	新規登録
住 所	神奈川県伊勢原市下糟屋164番地
氏 名	東海教育産業株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 9 2 0 6 6 5 7 2]

1. 変更年月日	1 9 9 3 年 8 月 3 1 日
[変更理由]	住所変更
住 所	京都府福知山市笹尾町 9 9 5 番地
氏 名	天藤製薬株式会社